

ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA
Mestrado Integrado em Medicina

**PAPEL DO ESTUDO ELETROFISIOLÓGICO NA ESTRATIFICAÇÃO
DE RISCO DE MORTE SÚBITA NO SÍNDROME DE BRUGADA**

Natalie das Neves

Porto, 2016

Dissertação – Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina
Ano Letivo 2015/2016

Papel do Estudo Eletrofisiológico na Estratificação de Risco de Morte Súbita no Síndrome de Brugada

Aluna: Natalie das Neves¹

Orientadora: Dr.^a Carla Sofia Rodrigues Roque²

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, Porto
Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira n. 228, 4050-313, Porto

¹ Aluna do 6.º ano profissionalizante do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto; número de aluna: 200202155
Endereço eletrónico: natneves@gmail.com

² Dr.^a Carla Sofia Rodrigues Roque
Licenciada em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra
Assistente Hospitalar no Serviço de Cardiologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto
Docente do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Tese redigida de acordo com as regras preconizadas pela Comissão de Vancouver.
Texto redigido ao abrigo do novo acordo ortográfico em vigor.

Resumo

Introdução

O Síndrome de Brugada é uma doença hereditária rara. O principal problema clínico é a morte súbita cardíaca. O estudo eletrofisiológico é um teste invasivo utilizado para quantificar o risco de ocorrência de paragem cardíaca em doentes com Síndrome de Brugada. Na prática clínica, é um exame bastante utilizado e as dúvidas que persistem sobre o seu valor prognóstico colocam questões importantes quando este é considerado na decisão de implantar ou não um cardioversor-desfibrilhador implantável. Este dispositivo é a única forma de prevenção da morte súbita cardíaca, no entanto, pode estar associado a um impacto negativo na qualidade de vida e resultar em custos consideráveis para o sistema de saúde. O seu uso difundido é questionado, contudo, permanece pouco claro qual o risco de morte súbita cardíaca aceitável numa pessoa jovem.

Objetivo

Análise da literatura já publicada sobre o papel do estudo eletrofisiológico na estratificação de risco dos doentes com Síndrome de Brugada e na identificação de doentes que beneficiarão da implantação de um cardioversor-desfibrilhador implantável.

Desenvolvimento

As recomendações mais recentes aumentaram o limiar para a implantação de cardioversor-desfibrilhador implantável e para a realização de estudo eletrofisiológico no Síndrome de Brugada. Doentes com Síndrome de Brugada sintomáticos têm indicação para implantação de um cardioversor-desfibrilhador implantável, sem necessidade de realizar estudo eletrofisiológico. Em doentes assintomáticos, a utilização do estudo eletrofisiológico na estratificação do risco tem gerado resultados inconsistentes. Para estes advoga-se um seguimento clínico apertado ou a associação do estudo eletrofisiológico com outros fatores de risco, particularmente em doentes com um padrão eletrocardiográfico tipo 1 espontâneo.

Conclusão

Apesar das recomendações, a decisão clínica nos doentes assintomático com Síndrome de Brugada não é isenta de dificuldades e deve ser ponderada caso a caso. A contribuição do estudo eletrofisiológico para a estratificação de risco permanece controversa e carece de mais estudos.

Palavras-chave: Síndrome de Brugada, estudo eletrofisiológico, cardioversor-desfibrilhador implantável, morte súbita cardíaca e prognóstico.

Abstract

Introduction

Brugada syndrome is a rare inherited cardiovascular disorder. The main clinical problem is sudden cardiac death. A cardiac electrophysiology study is an invasive test used to quantify the risk of cardiac arrest in patients with Brugada Syndrome. In clinical practice it is widely used, and the doubts that persist about its prognostic value raise important questions when deciding whether or not to implant an implantable cardioverter defibrillator. This device is the only way to prevent sudden cardiac death, although it may be associated with a negative impact on quality of life and result in considerable costs to the health care system. Its widespread use is questioned, however, it remains unclear the level of risk of sudden cardiac death that is acceptable in a young person.

Objective

Analysis of published literature on the role of the electrophysiology study in risk stratification of patients with Brugada syndrome and in the identification of patients who will benefit from the implantation of an implantable cardioverter defibrillator.

Discussion

The latest recommendations have increased the threshold for implantable cardioverter defibrillator implantation and for electrophysiology study application in Brugada Syndrome. Symptomatic patients with Brugada syndrome are recommended treatment with an implantable cardioverter defibrillator, without the need for an electrophysiology study. In asymptomatic patients, the use of an electrophysiology study for risk stratification has generated inconsistent results. For these patients, close clinical follow-up or combination of the electrophysiology study with other risk factors is advised, particularly in patients with a spontaneous type 1 electrocardiographic pattern.

Conclusion

Despite recommendations, the clinical decision in asymptomatic patients with Brugada syndrome is not without difficulties and should be considered on a case-by-case basis. The contribution of the electrophysiology study for risk stratification remains controversial and needs further study.

Keywords: Brugada syndrome, electrophysiology study, implantable cardioverter defibrillator, sudden cardiac death and prognosis.

Agradecimentos

À Dra. Carla Roque, expresso o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicionais, pela partilha do saber e pelas valiosas contribuições para o trabalho.

Aos meus amigos e família agradeço o apoio, dedicação e carinho que constantemente me oferecem.

Índice

1.	Lista de siglas.....	1
2.	Introdução	2
3.	Objetivo	4
4.	Metodologia	5
5.	Desenvolvimento	6
5.1.	Síndrome de Brugada – mecanismo arritmogénico	6
5.2.	Indicações atuais para CDI.....	7
5.3.	Indicações atuais do EEF	8
5.4.	Papel do EEF no prognóstico – evidência atual.....	9
5.4.1.	Considerações gerais	9
5.4.2.	Sensibilidade e especificidade	10
5.4.3.	Valor preditivo positivo.....	10
5.4.4.	Valor preditivo negativo	12
5.4.5.	Doentes sintomáticos	12
5.4.6.	Doentes assintomáticos.....	13
5.4.7.	Associação de fatores de risco	15
5.5.	Indutibilidade no EEF.....	15
5.5.1.	Considerações gerais	15
5.5.2.	Características clínicas	16
5.5.3.	Características eletrocardiográficas.....	17
5.5.4.	Características eletrofisiológicas.....	17
5.5.5.	Reprodutibilidade do EEF	19
5.6.	Limitações gerais dos estudos.....	19
6.	Perspetivas futuras	21
7.	Conclusões.....	23
8.	Bibliografia.....	24

1. Lista de siglas

SB – Síndrome de Brugada
ECG - Eletrocardiograma
TV – Taquiarritmias Ventriculares
FV – Fibrilhação Ventricular
MSC – Morte Súbita Cardíaca
CDI – Cardioversor-Desfibrilhador Implantável
EEF – Estudo Eletrofisiológico
INa – Corrente de Sódio
Ito – Corrente de Potássio
CSVD – Câmara de Saída do Ventrículo Direito
PCA – Paragem Cardíaca Abortada
EALs – Eventos Arritmogénicos Letais
ms – milissegundos
fQRS – Fragmentação do QRS
RP – Repolarização Precoce

2. Introdução

O Síndrome de Brugada (SB) é uma doença genética, autossômica dominante, com expressão variável. Caracteriza-se por achados anormais no eletrocardiograma (ECG), associado a um risco acrescido de taquiarritmias ventriculares (TV) polimórficas/fibrilhação ventricular (FV) e morte súbita cardíaca (MSC) em indivíduos sem cardiopatia estrutural. (1) (2) (3) (4)

A prevalência é superior em indivíduos de descendência asiática, atingindo 0,5 a 1 por 1000. (5) O sexo masculino é oito a dez vezes mais afetado. (6) (5) (7) O SB é normalmente diagnosticado na idade adulta, com uma idade média de 41 anos. (8) (5)

A maioria das manifestações clínicas do SB está relacionada com arritmias ventriculares ameaçadoras da vida. A MSC pode ser a apresentação inicial em um terço dos doentes, enquanto outros podem apresentar-se com síncope, com características sugestivas de causa arritmica. A respiração agonal noturna é também descrita nestes doentes. (5)

Indivíduos com SB apresentam no ECG uma forma de pseudo-bloqueio de ramo direito e um supradesnivelamento do segmento ST nas derivações pré-cordiais direitas. Estão descritos três padrões diferentes de supradesnivelamento de ST. No ECG tipo 1 clássico, o segmento ST elevado ($\geq 2\text{mm}$) decai com uma convexidade superior até uma onda T invertida (padrão de Brugada em cúpula). O padrão tipo 2 apresenta uma configuração da onda ST-T em sela, onde o segmento ST elevado descende em direção à linha de base e depois sobe novamente até uma onda T positiva, a qual poderá ser bifásica. O padrão de ECG tipo 3 é uma elevação do segmento ST inferior a 1mm em forma de cúpula ou sela. (9) (10) (11)

O SB é diagnosticado em doentes com um supradesnivelamento do segmento ST ($\geq 2\text{mm}$) com morfologia tipo 1 em, pelo menos, uma derivação pré-cordial direita (V1 ou V2), posicionadas no segundo, terceiro ou quarto espaço intercostal, ocorrendo espontaneamente ou após provocação com prova farmacológica. (5) (7)

O prognóstico e a estratificação do risco são provavelmente as questões mais controversas no SB. (6) Os principais estudos clínicos realizados diferem na definição de marcadores específicos de risco, embora concordem que uma história de MSC abortada por TV/FV ou antecedentes de síncope são fatores de risco muito importantes. (12) (8) (13)

O tratamento do SB é baseado na terminação de arritmias ventriculares com um cardioversor-desfibrilhador implantável (CDI). No entanto, o CDI pode causar morbilidade significativa e ter um impacto negativo na qualidade de vida. (13) (14) No sentido de determinar a necessidade de implantação de um CDI, vários parâmetros têm sido propostos para tentar

identificar doentes com risco elevado de MSC, nomeadamente a indutibilidade em estudo eletrofisiológico (EEF).

O EEF é um teste invasivo empregue na investigação e no tratamento de doenças arrítmicas do coração. (15) (16) No SB é utilizado para avaliar o grau de indução de TV polimórfica/FV e tem sido utilizado como método de estratificação de risco. (13) No entanto, os estudos de investigação têm obtido resultados controversos em relação à sua utilidade na estratificação do risco arrítmico no SB. Na prática clínica, é um exame bastante utilizado e as dúvidas que persistem sobre o seu valor prognóstico colocam questões importantes quando este é considerado na decisão de implantar ou não um CDI.

3. Objetivo

O objetivo deste artigo de revisão bibliográfica é a análise da literatura já publicada sobre o papel do EEF na estratificação de risco dos doentes com SB.

4. Metodologia

O material bibliográfico foi obtido através de uma pesquisa efetuada nas bases de dados eletrônicas PUBMED, Science Direct, Web of Science e em revistas médicas da especialidade, utilizando as seguintes palavras-chaves, isoladas e conjugadas entre si: Síndrome de Brugada, estudo eletrofisiológico, cardioversor-desfibrilhador implantável, morte súbita cardíaca, estratificação de risco e prognóstico.

Dos resultados obtidos foram selecionados os artigos com relevância e as publicações mais recentes, mas não foram excluídas publicações mais antigas frequentemente referenciadas e pertinentes para o tema em estudo.

5. Desenvolvimento

5.1. Síndrome de Brugada – mecanismo arritmogénico

O SB pertence ao grupo das canalopatias, doenças que resultam de disfunção primária dos canais responsáveis pelo potencial de ação cardíaco. (17) Mutações no gene SCN5A, que codifica a subunidade NaV1.5 do canal de sódio cardíaco dependente da voltagem, têm sido encontradas em 18 a 30% das famílias com SB. (18) (12) (10) Estas mutações implicam perda de função do canal e reduzem a corrente de sódio (INa) disponível durante a fase 0 (despolarização rápida) e fase 1 (repolarização precoce) do potencial de ação cardíaco. Também têm sido reportadas mutações em SCN10A, o gene que codifica a subunidade NaV1.8 do canal de sódio cardíaco. (19) Estas mutações nos canais de sódio poderão explicar a capacidade dos bloqueadores dos canais do sódio em expor as alterações no ECG em alguns dos doentes com SB. (20) (10)

Outras mutações que produzem as características fenotípicas do SB, incluem mutações do glicerol-3-fosfato desidrogenase 1-like (21), do canal de cálcio cardíaco (CACNA1c e CACNB2b) (22) e do gene KCNE3, que modela a função do canal KV4.3 e a corrente transitória de saída de potássio (Ito). (23)

O mecanismo exato de arritmogénese no SB é disputado, existindo duas teorias. (24) Na teoria da repolarização prematura do potencial de ação, a disfunção dos canais de sódio reduz a INa, que associado à saída de cargas positivas (Ito), provoca um desequilíbrio na fase 1 do potencial de ação. Ocorre também falha na ativação dos canais de cálcio tipo-L (fase 2), levando a um encurtamento do potencial de ação e favorecendo a repolarização precoce. A desproporção iónica de correntes causa um gradiente de voltagem durante a repolarização e o supradesnivelamento ST. (25) Outro mecanismo proposto é a teoria da despolarização ou do atraso da condução, que propõem a existência de uma condução lenta do potencial de ação ou atrasos na ativação dos miócitos. (24)

Existe um atingimento preferencial do epicárdio da câmara de saída do ventrículo direito (CSVD), explicado pela maior expressão funcional da corrente Ito e por uma maior redução na INa.

As células com a função dos canais de sódio comprometida poderão falhar na propagação do potencial de ação, resultando num bloqueio de condução localizado. No entanto, devido à abreviatura da fase 2 do potencial de ação, estas células apresentam um período refratário mais curto e recuperam a excitabilidade antes das células circundantes. Estas alterações fornecem um substrato para o desenvolvimento de arritmias reentrantes, designadas por reentradas de fase 2, que poderão provocar TV e FV. (26) (27) (28) (29)

Apesar de um coração aparentemente normal no SB, existe evidência da existência de alterações estruturais subtis ou microscópicas, incluindo dilatação da CSVD e inflamação e fibrose localizada. (30) (31) (32) Um desequilíbrio entre o tónus simpático e parassimpático poderá também ser importante na patogénese do SB. (33) (34) (35).

5.2. Indicações atuais para CDI

Atualmente a implantação do CDI é o único tratamento eficaz no SB. A este respeito, o relatório da conferência do segundo consenso, em 2005, apresentou as seguintes recomendações (10):

1. Todos os doentes sobreviventes de paragem cardíaca abortada (PCA) devem receber sempre tratamento com um CDI (classe I);
2. Todos os doentes sintomáticos (síncope, convulsão ou respiração agónica noturna) devem receber sempre tratamento com um CDI, se tiverem:
 - a. Um padrão de ECG tipo 1 espontâneo (classe I);
 - b. Um padrão de ECG do tipo 1 após prova farmacológica (classe IIa).
3. Doentes assintomáticos com ECG de Brugada, indutíveis em EEF devem implantar CDI se apresentarem:
 - a. Um padrão de ECG tipo 1 espontâneo (classe IIa);
 - b. Um padrão de ECG do tipo 1 após prova farmacológica, associado a história familiar de MSC (classe IIb).
4. No caso dos doentes assintomáticos, com ECG tipo 1 induzido e sem história familiar de MSC preconiza-se o seguimento apertado em consulta, não existindo indicação direta para CDI.

Mais recentemente, a gestão clínica de doentes com SB é baseado no consenso de 2013 da Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society (HRS/EHRA/APHRS) e no consenso de 2015 da European Society of Cardiology (ESC), que apresentam as seguintes recomendações (5) (7):

1. A implantação de um CDI em doentes com diagnóstico de SB que:
 - a. São sobreviventes de uma PCA (classe I);
 - b. Apresentam TV espontânea documentada, com ou sem síncope (classe I).
2. A implantação de um CDI pode ser útil em doentes com padrão de ECG tipo 1 espontâneo e história de síncope (classe IIa);

3. A implantação de um CDI pode ser considerada em doentes com um diagnóstico de SB que desenvolvem FV durante um EEF (classe IIb);
4. A implantação de um CDI não está indicada em doentes assintomáticos com um padrão de ECG do tipo 1 após prova farmacológica, associado a história familiar de MSC (classe III).

Verifica-se que, entre os consensos de 2005 e os mais recentes, a implantação de CDI em doentes com história de síncope (de provável origem arritmica) e com padrão de ECG tipo 1 espontâneo baixou de uma recomendação classe I para classe IIa.

A recomendação classe IIa para implantação de um CDI em doentes assintomáticos, com padrão de ECG tipo 1 espontâneo e indutíveis em EEF, baixou também para classe IIb.

No consenso de 2005 aconselha-se a implantação de CDI em doentes assintomáticos com um padrão de ECG do tipo 1 após prova farmacológica, associado a história familiar de MSC, se estes forem indutíveis em EEF (recomendação classe IIb). Nas recomendações de 2013 e 2015, a implantação de um CDI não está indicada nestes doentes, independentemente do resultado do EEF (classe III).

Assiste-se portanto a um aumento do limiar para implantação de CDI nestas novas recomendações.

5.3. Indicações atuais do EEF

De acordo com o consenso de 2005 e os mais recentes (2013 e 2015), o EEF é dispensável em doentes com SB sintomáticos, uma vez que estes já têm indicação para CDI (recomendação classe I), sendo improvável que os resultados tenham algum impacto na decisão clínica destes doentes. (10) (5) (7) Doentes sobreviventes de uma PCA ou com TV documentada, devem ser protegidos com CDI, independentemente da presença de outros fatores de risco. (5) (7)

Segundo o consenso de 2005, os doentes assintomáticos com ECG de Brugada podiam beneficiar de EEF para estratificação de risco se apresentarem um padrão de ECG tipo 1 espontâneo (recomendação classe IIa). (10) Em 2006, reconhecendo a controvérsia em torno da utilização do EEF e a ausência de evidência definitiva, as recomendações do American College of Cardiology/American Heart Association/European Society of Cardiology (ACC/AHA/ESC) atribuíram apenas uma recomendação de classe IIb, afirmando que o EEF poderá ser considerado nestes doentes. (36)

De acordo com as recomendações de 2005, doentes assintomáticos com um padrão de ECG tipo 1 apenas após prova farmacológica, associado a história familiar de MSC, podiam beneficiar de EEF (classe IIb). (10) No entanto, o consenso de 2013 afirma que a história familiar de MSC não demonstrou ser marcador de risco em estudos de grandes dimensões e a implantação de CDI não está indicada nestes doentes (classe III), não havendo portanto necessidade de realizar EEF. (5)

No caso dos doentes assintomáticos, com ECG tipo 1 induzido e sem história familiar de MSC, ambos os consensos de 2005 e 2013 preconizam o seguimento apertado em consulta, não existindo evidência que justifique a utilidade do EEF. (10) (5) Os doentes com SB assintomáticos apresentam um risco de eventos muito baixo. Logo neste grupo, a avaliação dos fatores de risco associados, nomeadamente a indutibilidade em EEF, deve ser ponderada caso a caso. (5)

Apesar da ausência de evidência uniforme corroborante e apesar das recomendações dos consensos, o EEF continua a ser utilizado na prática clínica para a estratificação de risco em doentes com SB sintomáticos e assintomáticos, não obstante a presença ou ausência de padrão espontâneo.

5.4. Papel do EEF no prognóstico – evidência atual

5.4.1. Considerações gerais

Um aspeto altamente debatido na gestão clínica de doentes com SB está relacionado com a contribuição do EEF para a identificação de doentes que apresentam risco de MSC. Em 2002, Brugada et al. defendeu que o EEF é um bom preditor de prognóstico nos doentes com SB. (37) Na mesma altura, Priori et al. não conseguiu comprovar isto. (12) Desde esta divergência inicial, tem surgido apoiantes e opositores da perspetiva que o grau de indução de TV/FV em EEF é um marcador fiável para doentes que devem profilaticamente implantar um CDI para prevenir a MSC.

Brugada et al. analisou 334 doentes com SB, 71 doentes com história de PCA (21%), 73 com história de síncope (22%) e 190 doentes assintomáticos (57%). O padrão de ECG tipo 1 espontâneo estava presente em 234 doentes (70%). Após um tempo de seguimento médio de 33 meses verificou-se que a indutibilidade de TV/FV durante o EEF foi preditor da recorrência de arritmias em doentes com PCA e em doentes com síncope ($p=0,001$ e $p=0,03$, respetivamente). De forma semelhante, o EEF positivo também demonstrou ser preditor de futuros eventos arritmogénicos letais (EALs) nos doentes assintomáticos ($p=0,007$). (37)

O estudo realizado por Priori et al. incidiu sobre uma população de 200 doentes com um ECG de Brugada do tipo 1. Vinte e dois indivíduos apresentavam história de PCA (11%), 34 de síncope (17%) e os restantes 144 eram assintomáticos (72%). Em 51% dos doentes registou-se um ECG do tipo 1 espontâneo. O EEF foi realizado em 86 doentes. Após um tempo de seguimento de 34 meses, o estudo demonstrou que doentes indutíveis em EEF não apresentaram risco acrescido de sofrer uma paragem cardíaca, quando comparados com doentes não indutíveis ($p > 0,05$). (12)

5.4.2. Sensibilidade e especificidade

Em termos de sensibilidade e especificidade do EEF, os vários estudos realizados obtêm valores discordantes. Os valores de sensibilidade obtidos variam entre 36 e 100%. O estudo multicêntrico PRELUDE (PRogramed ELectrical stimUlation valuE) obteve uma sensibilidade de 35,7% para o EEF. Em contraste, Giustetto et al. reportou uma sensibilidade de 100%. No entanto, este estudo aborda uma população mais pequena. A especificidade do EEF varia entre 21 e 69%. Giustetto et al. reportou uma especificidade de 69%, enquanto Delise et al., numa análise cumulativa de cinco estudos, que compreendeu 566 doentes sem história de PCA, obteve um valor baixo para a especificidade (21%). (12) (38) (39) (40)

5.4.3. Valor preditivo positivo

Vários estudos têm demonstrado um VPP baixo para o EEF (entre 9 a 15%) (12) (38) (41) (40) (42) e tem sido, portanto, advogado a ausência do valor prognóstico do EEF. O estudo multicêntrico J-IVFS, que incluiu 188 doentes japoneses com um padrão de ECG tipo 1, não verificou que o EEF positivo é preditivo de EALs, quer em análise univariada ($p=0,72$) quer em multivariada ($p=0,63$). (43) O estudo realizado por Kamakura et al. (2009), que incluiu 330 doentes, provenientes de 26 instituições no Japão, concluiu também que a indutibilidade de TV/FV em EEF não é um preditor significativo de EALs ($p=0,34$). (44) Isto foi novamente comprovado no estudo multicêntrico PRELUDE ($p=0,67$), o qual incluiu 308 doentes com ECG tipo 1 de Brugada, sem história de PCA ou TV documentada. Segundo os autores, utilizando a indutibilidade em EEF para seleccionar doentes para implantação de CDI, seria necessário tratar 102 indivíduos para obter benefício em um. (39) Em Sacher et al. (2006) o EEF positivo não mostrou ser preditor de choques apropriados em doentes com SB, tratados com CDI ($p=0,50$). (45) As meta-análises realizadas por Gehi et al. e Paul et al., verificaram ambas que a indução de TV/FV em EEF falha na previsão de EALs ($p=0,27$ e $p=0,399$, respetivamente). (46) (47)

O estudo multicêntrico FINGER de 2010 verificou que, em análise univariada, doentes com TV/FV indutível em EEF apresentam um tempo mais curto até ao primeiro evento arritmico do que doentes com um EEF negativo, com uma taxa média de eventos por ano de 2,3% e 1,2%, respetivamente ($p=0,05$). Contudo, em análise multivariada, os resultados do EEF não são preditivos de EALs ($p=0,48$). Este estudo abordou a maior coorte estudado até agora, englobando dados de 1029 doentes, provenientes de 11 centros europeus. (13)

Contrariamente aos estudos anteriores, Benito et al. (2008) comprovou a associação do EEF à ocorrência de eventos cardíacos, quer em análise univariada ($p < 0,001$), quer em multivariada ($p=0,02$). O estudo incidiu sobre 350 doentes europeus com ECG tipo 1 de Brugada. (6) Também os resultados de Brugada et al. (2003) indicam que, em análise multivariável, a indução durante o EEF está significativamente associado à ocorrência de EALs ($p=0,0001$). Este estudo incluiu dados de 547 doentes, obtidos de diferentes bases de dados mundiais. Contudo, existe um possível viés no registro de Brugada, com inclusão de casos mais severos (71% de doentes com ECG tipo 1 espontâneo e 55% com história familiar de MSC). (8) Conte et al. (2015) verificou, em análise univariada e multivariada, que a indutibilidade no EEF confere um risco superior de sofrer choque adequado, após implantação de CDI ($p=0,04$ e $p=0,01$, respetivamente). (14) Uma análise cumulativa de 8 estudos, englobando 1312 doentes, verificou também que o EEF positivo está associado à ocorrência de EALs, em análise multivariada ($p=0,002$). (48)

Contudo, os valores preditivos do EEF variam quando novos eventos arritmicos ocorrem, em mais doentes, à medida que o tempo de seguimento aumenta. Pode ser prematuro retirar conclusões sólidas quando os doentes são seguidos apenas durante um período de 24 a 49 meses nos diferentes estudos. (8) (43) (44) (13) (39) Nesta perspetiva, Sieira et al. (2015) estudou 403 doentes durante um tempo de seguimento médio de 57,3 meses. O estudo concluiu que o EEF é um bom preditor de prognóstico em indivíduos com SB ($p < 0,01$). (49) No entanto, o estudo apresentou um grau de indução em EEF muito baixo (18,1%), em comparação com outros estudos (34 a 79%). (8) (50) (51) (43) (38) (44) (13) (39) Okamura et al. (2015) analisou 218 doentes durante um tempo de seguimento de 76 meses. A prevalência de eventos arritmicos foi superior em doentes com EEF positivo ($p=0,003$), o qual, no entanto, não se verificou em análise multivariada ($p=0,078$). (52) Também Takagi et al. (2015) observou que a incidência de EALs, durante um tempo de seguimento de 63 meses, não foi diferente entre os doentes com e sem EEF positivo (0,7% e 0,9% por ano, respetivamente; $p=0,72$). (53)

5.4.4. Valor preditivo negativo

Dado os valores discordantes de sensibilidade e especificidade e o baixo VPP, o valor do EEF assenta na crença que apresenta um VPN alto, ou seja, se o EEF for negativo o doente terá menor risco de sofrer um EAL. Vários estudos têm demonstrado um VPN superior a 86%. (12) (54) (50) (40) Giustetto et al. e Delise et al. obtiveram ambos um VPN de 100%, não ocorrendo eventos arrítmicos em doentes com um EEF negativo ($p=0,001$ e $p <0,001$, respetivamente). (38) (41)

Em contraste com as observações anteriores, o estudo multicêntrico PRELUDE concluiu que um EEF negativo não está associado a um baixo risco de EALs, ocorrendo EALs em 4,9% dos doentes não indutíveis *versus* 3,9% em doentes com EEF positivo ($p=0,67$). Contudo, nos 182 doentes com EEF negativo, EALs ocorreram em 20% dos doentes com CDI e apenas em 0,6% dos doentes sem CDI ($p <0,0001$). (39) O número de eventos registados pelo CDI poderá sobrestimar o risco de MSC, registando igualmente arritmias não letais de cessação espontânea. (40) (55)

O EEF positivo não pode ser considerado o critério de excelência em relação à decisão de implantar um CDI. No entanto, apesar de controverso, o EEF negativo poderá auxiliar na identificação de doentes de baixo risco e evitar a implantação desnecessária de um CDI. Permanece a dúvida se o VPN diminuirá com períodos de seguimento mais longos, à medida que mais doentes com SB desenvolvem EALs.

5.4.5. Doentes sintomáticos

Doentes são considerados sintomáticos se apresentarem uma história prévia de PCA ou história de síncope inexplicada, sugestiva de taquiarritmia. Estes doentes apresentam maior risco de sofrerem eventos arrítmicos subsequentes, comparativamente aos indivíduos assintomáticos. Os eventos arrítmicos geralmente ocorrem entre os 22 e 65 anos de idade e são mais comuns durante a noite e durante o sono. (2) (34)

Apesar dos estudos concordarem que o grau de indução em EEF é maior em doentes com SB com história de PCA ou síncope prévia, não existe consenso no valor do EEF na previsão do prognóstico destes doentes. Brugada et al. (2002) analisou dados de 71 doentes com SB e história de PCA e 73 com SB e história de síncope, tendo verificado que a indutibilidade de TV/FV durante o EEF é preditor da recorrência de arritmias nestes doentes ($p=0,001$ e $p=0,03$, respetivamente). (37) Em oposição, Kanda et al. (2002) estudou 34 doentes sintomáticos com SB, observando a ausência de diferença significativa na recorrência de EALs entre os doentes com FV/TV induzida em EEF e os doentes não indutíveis (36% *versus* 58%, $p=0,620$). (56)

Independentemente do resultado do EEF, a elevada taxa de recorrência de EALs justifica a implantação de um CDI em todos os doentes com SB sintomáticos. (5) (7)

A síncope é uma apresentação frequente em doentes com SB, surgindo em 28% dos doentes (57) e alguns estudos defendem uma associação entre a indutibilidade em EEF e o risco de eventos arrítmicos neste subgrupo de doentes. Uma meta-análise realizada por Fauchier et al. (2013) comprovou esta associação ($p=0,0006$). (58) Também Brugada et al. (2003) verificou que os doentes com história prévia de síncope e EEF positivo apresentam um elevado risco de MSC (27,2%). Contudo, segundo este estudo, doentes com história de síncope e EEF negativo mantêm ainda um risco elevado de EALs (4,1%; $p=0,017$). Os autores recomendam, portanto, a implantação de CDI em doentes com história de síncope e ECG espontâneo do tipo 1, sem necessidade de realizar EEF. (8) Em conformidade com esta recomendação, a maioria dos estudos concorda que a presença de episódios de síncope em doentes com um padrão de ECG tipo 1 espontâneo representa um elevado risco para a ocorrência de EALs ao longo da vida. (12) (50) (6) (44) (39) (52) Por outro lado, em doentes com história de síncope mas sem um ECG tipo 1 espontâneo, Giustetto et al. (2009) aconselha a realização do EEF, defendendo o bom VPN do exame. (38)

Doentes com um padrão de ECG de Brugada e características clínicas de elevado risco (história de PCA, TV sustentadas ou síncope inexplicada) têm indicação para CDI. Por isso, enquanto o EEF invasivo poderá fornecer uma pequena quantidade de informação adicional, é pouco provável que irá ter impacto na gestão terapêutica destes doentes.

5.4.6. Doentes assintomáticos

A problemática da estratificação do risco no SB está centrada fundamentalmente no doente assintomático, sendo esta uma das controvérsias atuais em cardiologia.

Alguns estudos defendem a indutibilidade no EEF como preditor da ocorrência de EALs. (37) (58) Uma meta-análise recente comprovou o valor preditivo do EEF ($p=0,002$) em 1104 doentes assintomáticos provenientes de 12 estudos. (59) O estudo FINGER verificou que, em análise univariada, doentes com EEF positivo apresentavam um intervalo de tempo menor até ao primeiro evento arrítmico, quando comparado com doentes com EEF negativo, obtendo uma taxa de eventos por ano de 1,1% *versus* 0,4% ($p=0,05$). No entanto, na análise multivariada, o EEF não demonstrou ter valor preditivo independente para futuros EALs ($p=0,09$). (13)

Notoriamente, a dificuldade em definir o EEF como fator de prognóstico poderá dever-se à baixa taxa de EALs obtidos nos estudos de doentes assintomáticos com SB. Apesar de uma taxa de eventos de 8% em Brugada et al. (37), esta é inferior a 3,3% noutros estudos. (60) (54) (50) (13) (39) (59) Nomeadamente, Letsas et al. estudou 33 doentes assintomáticos com SB,

não tendo registado nenhum evento arritmico ventricular após um tempo de seguimento de 5,3 anos. (61)

No entanto, apesar destes doentes apresentarem aparentemente um baixo risco de paragem cardíaca, um estudo recente verificou que a maioria dos casos de MSC, em doentes com SB, ocorria em doentes previamente assintomáticos. (62) Neste grupo de doentes, poderá ser possível identificar subgrupos com um risco acrescido. Os doentes assintomáticos com um ECG tipo 1 espontâneo são considerados um grupo de risco intermédio com tendência para um risco acrescido de sofrerem uma FV. (12) Sacher et al. (2013) verificou que, apesar de terapias apropriados com CDI serem mais prevalentes em doentes com SB sintomáticos, estas não são insignificantes em doentes assintomáticos (1% ao ano; $p < 0,001$). Dos 12 doentes que sofreram terapia adequada com CDI, 8 apresentavam um ECG tipo 1 espontâneo e 11 um EEF positivo. (63) Brugada et al. (2003) estudou 422 doentes assintomáticos com um padrão de ECG tipo 1. Após um seguimento médio de 24 meses, nos doentes com ECG tipo 1 espontâneo, a taxa de EALs para doentes com EEF positivo e negativo foram 14 e 1,8%, respetivamente; entre os doentes com padrão de ECG tipo 1 induzido farmacologicamente, a taxa de eventos para os que apresentavam EEF positivo e negativo foram 4,5 e 0,5%, respetivamente. (8)

Os dados disponíveis atualmente são conflituosos e contrastam com a recomendação do consenso de 2005 para realização do EEF em doentes assintomáticos com ECG tipo 1 espontâneo (classe IIa). Em consequência, o consenso de 2006 reduziu esta recomendação para classe IIb, a qual foi mantida nas recomendações mais recentes. (36) (5) (7) Igualmente, nos doentes assintomáticos com ECG tipo 1 induzido, a recomendação para EEF baixou de classe IIb, no consenso de 2005, para classe III nos de 2013 e 2015. Os consensos mais recentes verificaram que o risco de sofrer um EAL em doentes assintomáticos, era inferior ao valor inicialmente apurado, de 8% (8) para valores inferiores a 1,5% em novos estudos. (50) (13) (39) Adicionalmente, apesar dos resultados obtidos por Brugada et al. (2003) defenderem a indutibilidade em EEF como bom preditor de eventos arritmicos (8), Priori et al. (2002) e Eckardt et al. (2005) reportaram que o EEF apresenta baixa precisão. (12) (50) Facto posteriormente comprovado em novos estudos prospetivos (FINGER e PRELUDE), nos quais se basearam as recomendações de 2013 e 2015. (13) (39)

Os dados disponíveis sobre a utilização do EEF em doentes assintomáticos com SB são conflituosos e a maioria dos estudos não apoiam a sua utilização. Para muitos doentes verdadeiramente assintomáticos e, particularmente, para os que apresentam um ECG tipo 1 induzido, um seguimento clínico apertado poderá ser suficiente, dado o baixo risco global para eventos arritmicos.

5.4.7. Associação de fatores de risco

O estudo de Delise et al. (2011) sugere que o EEF poderá ser útil quando avaliado em conjunto com outros fatores de risco. Neste estudo, os indivíduos com maior risco de sofrer um evento arritmico foram os que apresentavam um ECG de padrão tipo 1 espontâneo e dois dos seguintes fatores de risco: síncope, história familiar de MSC ou EEF positivo. Nenhum evento arritmico ocorreu em doentes sem, ou com apenas 1 dos fatores de risco mencionados. De facto, EALs ocorreram apenas em indivíduos com 2 ou 3 fatores de risco ($p < 0,001$). (41)

Outros estudos reconhecem o ECG tipo 1 espontâneo, a história de síncope e o EEF positivo como preditores de EALs em conjunto. Brugada et al. (2003) definiu oito grupos de risco. O grupo de maior risco incluía os indivíduos com um ECG tipo 1 espontâneo, indutíveis no EEF e com história prévia de síncope (probabilidade de sofrer um EAL de 27,2%). Em contraste, o grupo de menor risco é definido pela ausência de episódios de síncope, um ECG tipo 1 induzido e ausência de indutibilidade no EEF (incidência de EALs de 0,5%). (8)

Baseado nestes três fatores de risco, Okamura et al. (2015) observou uma prevalência superior de eventos arritmicos em doentes com 2 fatores de risco, em comparação com doentes com apenas um ($p < 0,001$). Diferentes associações dos 3 fatores de risco aos pares não demonstrou diferença na taxa de EALs ($p=0,33$) (52) Em contraste, Takagi et al. (2015) verificou que em doentes com síncope, ECG tipo 1 espontâneo, ou ambos, a incidência de EALs entre os casos com EEF positivo e EEF negativo não é diferente (0,6% versus 0%, 0,4% versus 1,8%, 2,2% versus 2,0% por ano, respetivamente; p não significativo). A incidência de eventos cardíacos foi significativamente maior nos doentes com ECG tipo 1 espontâneo e história de síncope do que em outros doentes com EEF positivo (3,2% versus 0,6% por ano; $p=0,009$). (53)

Em indivíduos com um ECG tipo 1 de Brugada, nenhum fator de risco individual, nem o EEF isoladamente, é capaz de identificar indivíduos que apresentam elevado risco de EALs. Uma abordagem multifatorial (incluindo EEF positivo, padrão de ECG tipo 1 espontâneo, história de síncope e história familiar de MSC) auxilia na identificação de populações de elevado risco.

5.5. Indutibilidade no EEF

5.5.1. Considerações gerais

A maioria dos estudos tem reportado que o EEF, realizado com 1 a 3 extra-estímulos e com 2 locais de estimulação (ápex e CSVD), conduz a uma taxa de indução de 34 a 79% no SB. (8)

(50) (51) (43) (38) (44) (13) (39) A elevada taxa de indutibilidade no EEF sugere uma vulnerabilidade elétrica do miocárdio como uma característica do SB. Gasparini et al. (2002) realizou o EEF em 21 doentes com SB e 25 doentes sem SB e sem doença cardíaca estrutural. Os autores verificaram uma taxa de indução superior nos doentes com SB, enquanto no grupo controlo nenhuma TV/FV foi induzida. (64)

5.5.2. Características clínicas

5.5.2.1 Género

O SB é mais prevalente no sexo masculino, que apresenta um pior prognóstico. (37) (8) (46) O estudo prospetivo de Benito et al. (2008) analisou 384 doentes com ECG tipo 1 de Brugada e constatou que, apesar da aplicação de protocolos de estimulação idênticos, a taxa de indução foi significativamente maior no sexo masculino (32% *versus* 12%, $p=0,001$). Em análise univariada, o género está significativamente associado à ocorrência de EALs ($p=0,014$), o qual não se comprova em estudo multivariado. (6) Em concordância Sieira et al. (2016) verificou menor indutibilidade no sexo feminino (5,5% *versus* 22,3%, $p < 0,01$). (65)

5.5.2.2 Sintomas

Apesar da indutibilidade no EEF falhar na previsão de EALs, os estudos concordam que o grau de indução no EEF é maior em doentes com SB que apresentam história de PCA ou síncope prévia. (37) (49) O estudo multicêntrico FINGER, que incluiu 1029 doentes com um ECG tipo 1, observou uma taxa de indutibilidade superior nos doentes sintomáticos do que nos assintomáticos (46% *versus* 37%, $p=0,02$). (13) No estudo realizado por Kamakura et al. (2009), 330 doentes com SB foram seguidos durante 48,7 meses. Os autores observaram uma taxa de indução de TV/FV superior em doentes sintomáticos, em comparação com assintomáticos (72% *versus* 50%, $p < 0,005$). (44)

Apesar de maior indutibilidade em doentes sintomáticos ($p < 0,04$), abordando os doentes com história de PCA e os doentes com síncope separadamente, Paul et al. não verificou diferença na indutibilidade entre os dois subgrupos ($p=0,821$). (47) No estudo realizado por Delise et al. (2011) o EEF foi positivo em 50% dos doentes com história de síncope *versus* 32% dos doentes assintomáticos ($p=0,07$). (41)

Ohkubo et al. (2007) concluíram que a indutibilidade no EEF não se correlaciona com a apresentação clínica. Os autores observaram uma taxa de indução de 91% em doentes sintomáticos e 74% em assintomáticos ($p=0,25$). Como limitações deste estudo, refere-se: as elevadas taxas de indução obtidas; a presença de doentes com padrão de ECG de tipo 2 e tipo

3, para além do tipo 1; e um protocolo de EEF realizado com a entrega de apenas 2 extra-estímulos. (51)

O facto da TV/FV ser indutível numa maior percentagem em doentes com PCA ou síncope, em comparação com assintomáticos, sugere que o EEF é um marcador de instabilidade elétrica e poderá ter valor diagnóstico no SB, apesar do seu valor prognóstico não estar comprovado.

5.5.3. Características eletrocardiográficas

5.5.3.1 Padrão de ECG

O ECG de Brugada tipo 1 espontâneo, comparativamente com o induzido por fármacos, é considerado como um elemento independente e importante de risco aumentado para eventos futuros, sejam eles síncope, MSC ou choque pelo CDI. (8) (13) (39). Sieira et al. (2015) verificou que doentes indutíveis em EEF apresentavam-se mais frequentemente com um padrão de ECG tipo 1 espontâneo do que um padrão induzido (42,5% *versus* 13,3%, $p < 0,01$). (49)

5.5.3.2 Severidade das alterações eletrocardiográficas

Estudos têm sugerido que a indutibilidade de TV/FV em EEF está relacionado com a severidade das anormalidades de depolarização em doentes com SB, tendo sido observados marcadores eletrocardiográficos característicos. (66) Kanda et al. (2002) comparou doentes sintomáticos (PCA ou síncope) indutíveis com não indutíveis. Os doentes com EEF positivo apresentavam: maior duração QRS (110 *versus* 96 milissegundos (ms), $p < 0,01$); incidência superior de bloqueios do ramo direito, completos e incompletos (91% *versus* 33%, $p < 0,01$); e maior incidência de potenciais tardios no *signal-averaged* ECG (86% *versus* 50%, $p < 0,05$). (56)

5.5.4. Características eletrofisiológicas

Não se sabe a razão dos resultados divergentes entre os estudos, mas a diferença nos protocolos do EEF poderá ser crucial. No SB pretende-se testar a capacidade de induzir uma TV/FV, com a entrega de vários extra-estímulos (começando com 1 e aumentando progressivamente até 3) com intervalos de acoplamento progressivamente mais curtos, após oito batimentos com um ciclo básico fixo, realizado em dois locais (ápex e CSVD). (10) (7)

A agressividade de um protocolo pode ser determinada pela utilização de extra-estímulos com intervalos de acoplamentos inferiores a 200 ms ou pela entrega de um maior número de extra-estímulos.

A utilização de protocolos com a entrega de extra-estímulos com intervalos de acoplamento inferiores a 200 ms, é responsável pela indução de arritmias polimórficas inespecíficas. (67) Neste caso, sendo a FV uma arritmia característica do SB, poderá ser necessário realizar o EEF com intervalos de acoplamento inferiores a 200 ms, de forma a determinar a verdadeira sensibilidade do EEF para a estratificação de risco no SB. (68) (69)

No entanto, um protocolo agressivo poderá traduzir-se numa resposta menos específica. Alguns estudos verificaram que a utilização de um protocolo de estimulação mais agressivo induzia a ocorrência de TV/FV numa pequena percentagem de doentes sem qualquer doença cardíaca. (70) (71)

De modo a obter uma menor incidência de respostas inespecíficas, vários estudos defendem um protocolo com entrega de até 2 extra-estímulos. (50) (38) (72) (48) No entanto, a especificidade permanece baixa (entre 60 a 69%). Verifica-se que, apesar do aumento de especificidade (de 58,8% para 74,2%) no estudo PRELUDE, ocorre uma diminuição da sensibilidade (de 35,7% para 25%) e o EEF não é capaz de prever EALs no seguimento ($p=0,89$). (39)

O local de estimulação no EEF também poderá influenciar os resultados obtidos. A maioria dos doentes é induzida com a estimulação da CSVD. (51) (38) Morita et al. (2003) estudaram 45 doentes com padrão de ECG de Brugada, em que todos os doentes com EEF positivo (17 doentes) foram induzidos a partir da estimulação da CSVD. (60) É interessante verificar que estudos recentes mostraram uma associação entre o SB e a presença de alterações (baixa voltagem e potenciais tardios e fracionados) na CSVD levando a crer que a CSVD seja de facto o local do substrato electrofisiológico no SB. (73) Isto levanta questões de poder haver limitações em certos estudos, como no estudo de Brugada et al. (2003) e Sieira et al. (2015), em que a estimulação foi realizada apenas a partir do ápex ventricular direito. (8) (49)

O que é facto, é que a utilização de diferentes protocolos nos diversos estudos (diferindo no intervalo de acoplamento mínimo permitido, no número de extra-estímulos empregues e no número de locais de estimulação exigidos) torna a interpretação dos resultados mais complicada, e pode contribuir para a indefinição que ainda hoje existe sobre o valor prognóstico do EEF neste síndrome.

5.5.5. Reprodutibilidade do EEF

No estudo de Gasparini et al. (2002) 18 em 21 doentes (85%) foram indutíveis no EEF. Em 17 dos 21 doentes com SB, o EEF foi repetido após 2 meses, tendo-se verificado que 14 dos 17 doentes (82%) permaneceram indutíveis no segundo EEF. Os autores concluíram que o resultado do EEF é reprodutível a médio-prazo. No entanto este estudo apresenta várias limitações, nomeadamente o tamanho reduzido da população estudada e a elevada incidência da mutação no gene SCN5A nesta população (38%). Outra limitação é a positividade do EEF incluir a indução reprodutível (pelo menos 5 episódios) de uma TV rápida polimórfica não-sustentada (≥ 6 batimentos e ≤ 30 segundos, com ciclos de 205 a 300 ms), não considerado um resultado positivo para o EEF em outros estudos. (64)

No estudo multicêntrico PRELUDE, cujo protocolo foi semelhante ao realizado no estudo de Gasparini et al. (2002), dos 126 doentes indutíveis, 111 repetiram o EEF a curto-prazo. Contrariamente ao estudo anterior, a reprodutibilidade imediata de um EEF positivo foi apenas demonstrada numa minoria de doentes (34%). (39)

Uma preocupação com a utilização do EEF, na estratificação de risco em doentes com SB, é o facto de não existirem dados que suportem a sua reprodutibilidade.

5.6. Limitações gerais dos estudos

O SB é uma doença rara e informação significativa só pode derivar de grandes registos internacionais, onde os critérios de inclusão e as estratégias de tratamento diferem entre os diferentes centros. Isto é notório nos estudos realizados pelo grupo de Brugada et al., onde os doentes foram adquiridos de centros de referência mundiais, o que induziu também um possível viés, com inclusão de casos mais severos. (37) (8)

A diferença nos protocolos do EEF é outra limitação. Muitos dos estudos multicêntricos utilizaram protocolos de estimulação heterogéneos (12) (43), enquanto outros não descreveram claramente os protocolos utilizados (13) e alguns usaram protocolos com entrega de extra-estímulos com intervalos de acoplamentos inferiores a 200 ms. (64) (50) (38)

Os estudos prospetivos têm avaliado um desfecho combinado, constituído pelos eventos arrítmicos registados em CDI e MSC em doentes sem CDI. (8) (13) (41) (39) O CDI sobrestima o risco de MSC devido à contagem de arritmias transitórias e não letais. (55) Portanto, a incidência real de MSC em doentes com SB é incerta.

As taxas de EALs nos estudos de seguimento são baixas, nomeadamente na população de doentes assintomáticos (50) (13) (61) (39) (59), e deste modo é muito difícil identificar

preditores estatisticamente significativos. Estudos mais longos são necessários para melhor compreender o papel do EEF na previsão de EALs.

Pode ser prematuro retirar conclusões sólidas sobre a utilização do EEF na estratificação de risco, quando os doentes são seguidos durante um período de 24 a 49 meses. (8) (43) (44) (13) (39) Os tempos de seguimento mais longos, obtidos em estudos prospetivos foram de 57 a 76 meses. (52) (49) (53) Apesar do aumento progressivo do tempo de seguimento médio, este continua a ser inadequado. Os doentes com SB apresentam risco ao longo de toda a vida e EALs podem ocorrer entre um e dez anos após o diagnóstico. (37) (52) Um tempo de seguimento inferior poderá subestimar o número total de eventos.

Outras limitações incluem a existência de um potencial viés na seleção da população. Os doentes com SB eram selecionados para realização do EEF com base na decisão médica e apenas alguns dos doentes estudados aceitaram realizar o EEF. (12) (8) (13) (52) Por outro lado, a estratificação de risco dos doentes com SB é baseada em indivíduos com uma idade média de 40 anos e os dados obtidos poderão não aplicar-se a doentes mais velhos. Verificou-se também a abordagem de populações de descendência distinta (nomeadamente europeia (13) (39) e asiática (44)), populações com padrões eletrocardiográficos de Brugada diferentes (44) e populações com diferentes graus de severidade da doença. (8) (49)

Uma vez que se trata de uma patologia rara com uma baixa taxa de ocorrência de eventos adversos, é urgente definir protocolos de estimulação precisos, e iniciar e manter durante um longo período de tempo (idealmente décadas) registos multicêntricos internacionais, mantendo ao longo desse tempo de seguimento a estabilidade de critérios. Tal tarefa não se adivinha fácil mas é de fulcral importância, uma vez que o evento adverso em questão é a MSC num indivíduo jovem.

6. Perspetivas futuras

A controvérsia na utilidade do EEF como indicador de risco nos doentes com diagnóstico de SB abre a porta ao estabelecimento de medidas alternativas de estratificação de risco. Novos fatores de risco têm sido recentemente propostos.

A fragmentação do QRS (fQRS) é definida como a existência de dois ou mais picos dentro do complexo QRS nas derivações precordiais V1 a V3. (39) Inicialmente identificada como marcador de risco após enfarte de miocárdio, a fQRS aparenta estar associada a um risco superior de FV em doentes com SB. (74) De facto, o estudo PRELUDE demonstrou que a fQRS é um indicador de risco independente na previsão de EALs em doentes com SB ($p=0,007$). Os autores verificaram que a fQRS é um fator de risco com elevada especificidade (93,5%) e estava associado ao menor número de doentes necessário a tratar com implantação de CDI para salvar uma vida: 4.7. (39) No entanto, o registo destas defleções de elevada frequência no ECG requer atenção cuidadosa às configurações dos filtros, amplificação, nível de amostragem e impedância. (74)

Makimoto et al. (2010) investigou a relação entre a elevação do segmento ST durante a recuperação de uma prova de esforço e o prognóstico em doentes com SB. Estes autores verificaram que este fator de risco era específico dos doentes com SB e concluíram que poderá ser um preditor de mau prognóstico, nomeadamente em doentes com história de síncope e doentes assintomáticos. (75)

Sarkozy et al. (2009) afirma que a repolarização precoce (RP) em derivações pré-cordiais inferiores e laterais se associa a um fenótipo mais severo no SB. (76) Em concordância com esta observação, Kawata et al. (2013) verificaram que a RP infero-lateral, persistente ou intermitente, é um preditor independente de EALs ($P=0,0004$ e $P=0,043$, respetivamente). (77) Também no estudo de Takagi et al. (2013), a presença de onda J em derivações precordiais inferiores e laterais ou um segmento ST horizontal após a onda J foram preditores independentes da ocorrência de EALs ($p=0,04$ e $p=0,02$, respetivamente). (78)

Nademanee et al. (2011) afirmam que o mecanismo eletrofisiológico subjacente em doentes com SB é a despolarização tardia da face anterior do epicárdio da CSVD. Os autores verificaram que a ablação por cateter sobre esta área anormal resulta em normalização do padrão de ECG de Brugada e previne a TV/FV, tanto durante o EEF como em episódios espontâneos e recorrentes de TV/FV em doentes com SB. (79) Brugada et al. (2015) verificou que a ablação por radiofrequência do substrato, presente no epicárdio ventricular direito e identificado com flecainida, resultou na eliminação do substrato anormal, do padrão eletrocardiográfico de Brugada e da indutibilidade de TV/FV. (80) Em Portugal, Cortez-Dias et

al. (2014) realizou ablação de uma área epicárdica anómala na região anterior da CSVD numa doente com SB e episódios frequentes de síncope por TV polimórfica/FV, a qual conduziu ao desaparecimento do padrão de Brugada e das disritmias ventriculares. (81)

Espera-se que estes novos fatores de risco possam ter um papel adicional na estratificação de risco e que a ablação por cateter se possa revelar, no futuro, um tratamento eficaz, de aplicação clínica mais abrangente. A possibilidade de cura do SB através da ablação por cateter é já uma esperança dos mais otimistas e constitui, sem dúvida, uma terapêutica aliciante nesta doença.

7. Conclusões

A estratificação de risco em doentes com SB permanece controversa e é razoável concluir que o valor do EEF permanece questionável. Apesar da ausência de evidência uniforme e das alterações das recomendações de consensos, o EEF continua a ser utilizado na prática clínica.

Alguns autores sugerem que, com base na evidência atual, a utilização do EEF na estratificação de risco apresenta um potencial de dano, uma vez que se trata de um procedimento invasivo, com potencial de fornecer informação enganadora. Outros autores defendem a aplicação do EEF positivo em associação com outros fatores de risco.

Doentes com um padrão de ECG de Brugada e características clínicas de elevado risco (história de PCA, TV sustentadas ou síncope inexplicada) têm indicação para implantação de um CDI e, portanto, o EEF terá pouco impacto na gestão terapêutica destes doentes. Em contraste, o papel do EEF em doentes assintomáticos permanece uma área de investigação e debate, na qual os resultados têm sido inconsistentes. Para muitos doentes assintomáticos e, particularmente, para os que apresentam um ECG tipo 1 induzido, um seguimento clínico apertado poderá ser suficiente, dado o baixo risco global para eventos arritmicos.

Sabemos que o primeiro sintoma do SB pode ser uma FV o que frequentemente resulta em MSC. Claramente, o risco/benefício da implantação do CDI nesta população não é fácil de aferir. Permanece pouco claro qual o risco de MSC aceitável numa pessoa jovem. Portanto, a gestão agressiva destes indivíduos poderá ser justificada com base na letalidade dos eventos mas tem de ser pesada contra os custos económicos e de qualidade de vida, incluindo o risco de choques inapropriados. Portanto, é crucial uma discussão aberta com o doente, explicando os potenciais riscos da doença mas também as possíveis complicações do CDI.

Em última análise, são necessários mais dados sobre a contribuição do EEF para a estratificação de risco em doentes com SB, obtidos de populações maiores, seguidas durante um tempo de seguimento mais longo e com a aplicação de protocolos uniformes. Neste momento, a recomendação de utilização do EEF não pode ser generalizada para toda a população de doentes com SB e a sua necessidade na estratificação de risco deve ser ponderada para cada doente individualmente.

8. Bibliografia

1. Brugada P, Brugada J. Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: a distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992; 20(6): p. 1391-1396.
2. Atarashi H, Ogawa S, Harumi K, Hayakawa H, Sugimoto T, Okada R, et al. Characteristics of patients with right bundle branch block and ST-segment elevation in right precordial leads. Idiopathic Ventricular Fibrillation Investigators. *American Journal of Cardiology*. 1996; 78(5): p. 581-583.
3. Brugada J, Brugada P. What to do in patients with no structural heart disease and sudden arrhythmic death? *American Journal of Cardiology*. 1996; 78(5A): p. 69-75.
4. Alings M, Wilde A. "Brugada" syndrome: Clinical data and suggested pathophysiological mechanism. *Circulation*. 1999; 99(5): p. 666-673.
5. Priori S, Wilde A, Horie M, Cho Y, Behr E, Berul C, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm*. 2013; 10(12): p. 1932-1963.
6. Benito B, Sarkozy A, Mont L, Henkens S, Berruezo A, Tamborero D, et al. Gender differences in clinical manifestations of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 52(19): p. 1567-1573.
7. Priori S, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal*. 2015; 36(41): p. 2793-2867.
8. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Determinants of sudden cardiac death in individuals with the electrocardiographic pattern of Brugada syndrome and no previous cardiac arrest. *Circulation*. 2003; 108(25): p. 3092-3096.
9. Wilde A, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *European Heart Journal*. 2002;

23(21): p. 1648-1654.

10. Antzelevitch C, Brugada P, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Corrado D, et al. Brugada syndrome: Report of the second consensus conference: Endorsed by the Heart Rhythm Society and the European Heart Rhythm Association. *Circulation*. 2005; 111(5): p. 659-670.
11. Bayés de Luna A, Brugada J, Baranchuk A, Borggrefe M, Breithardt G, Goldwasser D, et al. Current electrocardiographic criteria for diagnosis of Brugada pattern: a consensus report. *Journal Electrocardiology*. 2012; 45(5): p. 433-442.
12. Priori S, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Giordano U, et al. Natural history of Brugada syndrome: insights for risk stratification and management. *Circulation*. 2002; 105(11): p. 1342-1347.
13. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Meregalli P, Gaita F, Tan H. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010; 121(5): p. 635-643.
14. Conte G, Sieira J, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia G, Baltogiannis G, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy in Brugada syndrome: A 20-year single-center experience. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015; 65(9): p. 879-886.
15. Rahimtoola S, Zipes D, Akhtar M, Burchell H, Mason J, Myerburg R, et al. Consensus statement of the Conference on the State of the Art of Electrophysiologic Testing in the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiac Arrhythmias. *Circulation*. 1987; 75(4 pt2): p. III3-11.
16. Subcommittee to Assess Clinical Intracardiac Electrophysiologic Studies. Guidelines for Clinical Intracardiac Electrophysiologic Studies. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. *Circulation*. 1989; 80(6): p. 1925-1939.
17. Antzelevitch C. Brugada Syndrome. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2006; 29(10): p. 1130-1159.
18. Priori S, Napolitano C, Gasparini M, Pappone C, Della Bella P, Brignole M, et al.

- Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: a prospective evaluation of 52 families. *Circulation*. 2000; 102(20): p. 2509-2515.
19. Hu D, Barajas-Martinez H, Pfeiffer R, Dezi F, Pfeiffer J, Buch T, et al. Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 64(1): p. 66-79.
 20. Hong K, Brugada J, Oliva A, Berruezo-Sanchez A, Potenza D, Pollevick G, et al. Value of electrocardiographic parameters and ajmaline test in the diagnosis of Brugada syndrome caused by SCN5A mutations. *Circulation*. 2004; 110(19): p. 3023-3027.
 21. London B, Michalec M, Mehdi H, Zhu X, Kerchner L, Sanyal S, et al. Mutation in glycerol-3-phosphate dehydrogenase 1 like gene (GPD1-L) decreases cardiac Na⁺ current and causes inherited arrhythmias. *Circulation*. 2007; 116(20): p. 2260-2268.
 22. Antzelevitch C, Pollevick G, Cordeiro J, Casis O, Sanguinetti M, Aizawa Y, et al. Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*. 2007; 115(4): p. 442-449.
 23. Delpón E, Cordeiro J, Núñez L, Thomsen P, Guerchicoff A, Pollevick G, et al. Functional effects of KCNE3 mutation and its role in the development of Brugada syndrome. *Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology*. 2008: p. 209-218.
 24. Meregalli P, Wilde A, Tan H. Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome: depolarization disorder, repolarization disorder, or more? *Cardiovascular Research*. 2005; 67(3): p. 367-378.
 25. Nagase S, Kusano K, Morita H, Nishii N, Banba K, Watanabe A, et al. Longer repolarization in the epicardium at the right ventricular outflow tract causes type 1 electrocardiogram in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008; 51(12): p. 1154-1161.
 26. Gussak I, Antzelevitch C, Bierregaard P, Towbin J, Chaitman B. The Brugada syndrome: Clinical, electrophysiologic and genetic aspects. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999; 33(1): p. 5-15.

27. Yan G, Antzelevitch C. Cellular basis for the Brugada syndrome and other mechanisms of arrhythmogenesis associated with ST-segment elevation. *Circulation*. 1999; 100(15): p. 1660-1666.
28. Haïssaguerre M, Extramiana F, Hocini M, Cauchemez B, Jaïs P, Cabrera J, et al. Mapping and ablation of ventricular fibrillation associated with long-QT and Brugada syndromes. *Circulation*. 2003; 108(8): p. 925-928.
29. Antzelevitch C, Brugada P, Brugada J, Brugada R. Brugada syndrome: From cell to bedside. *Current Problems in Cardiology*. 2005; 30(1): p. 9-54.
30. Coronel R, Casini S, Koopmann T, Wilms-Schopman F, Verkerk A, de Groot J, et al. Right ventricular fibrosis and conduction delay in a patient with clinical signs of Brugada syndrome: a combined electrophysiological, genetic, histopathologic, and computational study. *Circulation*. 2005; 112(18): p. 2769-2777.
31. Frustaci A, Priori S, Pieroni M, Chimenti C, Napolitano C, Rivolta I, et al. Cardiac histological substrate in patients with clinical phenotype of Brugada syndrome. *Circulation*. 2005: p. 3680-3687.
32. Papavassiliu T, Veltmann C, Doesch C, Haghi D, Germans T, Schoenberg S, et al. Spontaneous type 1 electrocardiographic pattern is associated with cardiovascular magnetic resonance imaging changes in Brugada syndrome. *Heart Rhythm*. 2010; 7(12): p. 1790-1796.
33. Miyazaki T, Mitamura H, Miyoshi S, Soejima K, Aizawa Y, Ogawa S. Autonomic and antiarrhythmic drug modulation of ST segment elevation in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 1996; 27(5): p. 1061-1070.
34. Matsuo K, Kurita T, Inagaki M, Kakishita M, Aihara N, Shimizu W, et al. The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *European Heart Journal*. 1999; 20(6): p. 465-470.
35. Mizumaki K, Fujiki A, Tsuneda T, Sakabe M, Nishida K, Sugao M, et al. Vagal activity modulates spontaneous augmentation of ST elevation in the daily life of patients with Brugada syndrome. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*. 2004; 15(6): p. 667-673.

36. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Zipes D, Camm A, Borggrefe M, Buxton A, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 48(5): p. 247-346.
37. Brugada J, Brugada R, Antzelevitch C, Towbin J, Nademanee K, Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation*. 2002; 105(1): p. 73-78.
38. Giustetto C, Drago S, Demarchi P, Dalmaso P, Bianchi F, Masi A, et al. Risk stratification of the patients with Brugada type electrocardiogram: a community-based prospective study. *Europace*. 2009: p. 507-513.
39. Priori S, Gasparini M, Napolitano C, Della Bella P, Ottonelli A, Sassone B, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELEctrical stimUlation preDICTive valuE) registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 59(1): p. 37-45.
40. Delise P, Alloca G, Sitta N, DiStefano P. Event rates and risk factors in patients with Brugada syndrome and no prior cardiac arrest: A cumulative analysis of the largest available studies distinguishing ICD-recorded fast ventricular arrhythmias and sudden death. *Heart Rhythm*. 2014: p. 252-258.
41. Delise P, Allocca G, Marras E, Giustetto C, Gaita F, Sciarra L, et al. Risk stratification in individuals with the Brugada type 1 ECG pattern without previous cardiac arrest: usefulness of a combined clinical and electrophysiologic approach. *European Heart Journal*. 2011; 32(2): p. 169-176.
42. Dores H, Reis Santos K, Adragão P, Moscoso Costa F, Galvão Santos P, Carmo P, et al. Long-term prognosis of patients with Brugada syndrome and an implanted cardioverter-defibrillator. *Portuguese Journal of Cardiology*. 2015: p. 395-402.
43. Takagi M, Yokoyama Y, Aonuma K, Aihara N, Hiraoka M, Japan Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. Clinical characteristics and risk stratification in symptomatic and asymptomatic patients with brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Journal Cardiovascular Electrophysiology*. 2007; 18(12): p.

1244-1251.

44. Kamakura S, Ohe T, Nakazawa K, Aizawa Y, Shimizu A, Horie M, et al. Long-term prognosis of probands with Brugada-pattern ST-elevation in leads V1-V3. *Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009; 2(5): p. 495-503.
45. Sacher F, Probst V, Iesaka Y, Jacon P, Laborderie J, Mizon-Gérard F, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study. *Circulation*. 2006; 114(22): p. 2317-2324.
46. Gehi A, Duong T, Metz L, Gomes J, Mehta D. Risk stratification of individuals with the Brugada electrocardiogram: a meta-analysis. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2006: p. 577-583.
47. Paul M, Gerss J, Schulze-Bahr E, Wichter T, Vahlhaus C, Wilde A, et al. Role of programmed ventricular stimulation in patients with Brugada syndrome: a meta-analysis of worldwide published data. *European Heart Journal*. 2007; 28(17): p. 2126-2133.
48. Sroubek J, Probst V, Mazzanti A, Delise P, Hevia J, Ohkubo K, et al. Programmed ventricular stimulation for risk stratification in the Brugada syndrome: A pooled analysis. *Circulation*. 2016; 133(7): p. 622-630.
49. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia G, Baltogiannis G, et al. Prognostic value of programmed electrical stimulation in Brugada syndrome: 20 years experience. *Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015; 8(4): p. 777-784.
50. Eckardt L, Probst V, Smits J, Bahr E, Wolpert C, Schimpf R. Long-term prognosis of individuals with right precordial ST-segment-elevation Brugada syndrome. *Circulation*. 2005; 111(3): p. 257-263.
51. Ohkubo K, Watanabe I, Takagi Y, Okumura Y, Ashino S, Kofune M, et al. Electrocardiographic and electrophysiologic characteristics in patients with Brugada type electrocardiogram and inducible ventricular fibrillation: single center experience. *Circulation Journal*. 2007; 71(9): p. 1437-1441.
52. Okamura H, Kamakura T, Morita H, Tokioka K, Nakajima I, Wada M, et al. Risk stratification in patients with Brugada syndrome without previous cardiac arrest –

- prognostic value of combined risk factors. *Circulation Journal*. 2015; 79(2): p. 310-317.
53. Takagi M, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M, Aonuma K. Lack of an additional prognostic value of programmed electrical stimulation for risk stratification in Brugada patients without previous cardiac arrest: JIVFS study. *European Heart Journal*. 2015; 36(1031): p. Supplement.
54. Mok N, Priori S, Napolitano C, Chan K, Bloise R, Chan H, et al. Clinical profile and genetic basis of Brugada syndrome in the Chinese population. *Hong Kong Medical Journal*. 2004; 10(1): p. 32-37.
55. Ellenbogen K, Levine J, Berger R, Daubert J, Winters S, Greenstein E, et al. Are implantable cardioverter defibrillator shocks a surrogate for sudden death in patients with nonischemic cardiomyopathy? *Circulation*. 2006: p. 776-782.
56. Kanda M, Shimizu W, Matsuo K, Nagaya N, Taguchi A, Suyama K, et al. Electrophysiologic characteristics and implications of induced ventricular fibrillation in symptomatic patients With Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; 39(11): p. 1799-1805.
57. Sacher F, Arsac F, Wilton S, Derval N, Denis A, de Guillebon M, et al. Syncope in Brugada syndrome patients: prevalence, characteristics, and outcome. *Heart Rhythm*. 2012; 9(8): p. 1272-1279.
58. Fauchier L, Isorni M, Clementy N, Pierre B, Simeon E, Babuty D. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation: An updated meta-analysis of worldwide published data. *International Journal of Cardiology*. 2013: p. 3027-3029.
59. Letsas K, Liu T, Shao Q, Korantzopoulos P, Giannopoulos G, Vlachos K, et al. Meta-analysis on risk stratification of asymptomatic individuals with the Brugada phenotype. *American Journal of Cardiology*. 2015; 116(1): p. 98-103.
60. Morita H, Fukushima-Kusano K, Nagase S, Takenaka-Morita S, Nishii N, Kakishita M, et al. Site-specific arrhythmogenesis in patients with Brugada syndrome. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2003; 14(4): p. 373-379.
61. Letsas K, Weber R, Efremidis M, Korantzopoulos P, Astheimer K, Charalampous C,

- et al. Long-term prognosis of asymptomatic individuals with spontaneous or drug-induced type 1 electrocardiographic phenotype of Brugada syndrome. *Journal of Electrocardiology*. 2011; 44(3): p. 346-349.
62. Raju H, Papadakis M, Govindan M, Bastiaenen R, Chandra N, O'Sullivan A, et al. Low prevalence of risk markers in cases of sudden death due to Brugada syndrome relevance to risk stratification in Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011; 57(23): p. 2340-2345.
 63. Sacher F, Probst V, Maury P, Babuty D, Mansourati J, Komatsu Y, et al. Outcome after implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with Brugada syndrome: a multicenter study-part 2. *Circulation*. 2013; 128(16): p. 1739-1747.
 64. Gasparini M, Priori S, Mantica M, Coltorti F, Napolitano C, Galimberti P, et al. Programmed Electrical Stimulation in Brugada Syndrome: How reproducible are the results? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2002: p. 880-887.
 65. Sieira J, Conte G, Ciconte G, de Asmundis C, Chierchia G, Baltogiannis G, et al. Clinical characterisation and long-term prognosis of women with Brugada syndrome. *Heart*. 2016; 102(6): p. 452-458.
 66. Morita H, Takenaka-Morita S, Fukushima-Kusano K, Kobayashi M, Nagase S, Kakishita M, et al. Risk stratification for asymptomatic patients with Brugada syndrome. *Circulation Journal*. 2003; 67(4): p. 312-316.
 67. Morady F, DiCarlo L, Baerman J, de Buitelir M. Comparison of coupling intervals that induce clinical and nonclinical forms of ventricular tachycardia during programmed stimulation. *American Journal of Cardiology*. 1986; 57(15): p. 1269-1273.
 68. Kakishita M, Kurita T, Matsuo K, Taguchi A, Suyama K, Shimizu W, et al. Mode of onset of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome detected by implantable cardioverter defibrillator therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 36(5): p. 1646-1453.
 69. Eckardt L, Kirchhof P, Schulze-Bahr E, Rolf S, Ribbing M, Loh P, et al. Electrophysiologic investigation in Brugada syndrome; yield of programmed ventricular stimulation at two ventricular sites with up to three premature beats. *European Heart*

- Journal. 2002: p. 1394-1401.
70. Morady F, Shapiro W, Shen E, Sung R, Scheinman M. Programmed ventricular stimulation in patients without spontaneous ventricular tachycardia. *American Heart Journal*. 1984; 107(5 pt 1): p. 875-882.
 71. Brugada P, Green M, Abdollah H, Wellens H. Significance of ventricular arrhythmias initiated by programmed ventricular stimulation: the importance of the type of ventricular arrhythmia induced and the number of premature stimuli required. *Circulation*. 1984; 69(1): p. 87-92.
 72. Makimoto. Clinical impact of the number of extrastimuli in programmed electrical stimulation in patients with Brugada type 1 electrocardiogram. 2012.
 73. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior rightventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011; 123(12): p. 1270-1279.
 74. Morita H, Kusano K, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita S, et al. Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. 2008; 118(17): p. 1697-1704.
 75. Makimoto H, Nakagawa E, Takaki H, Yamada Y, Okamura H, Noda T, et al. Augmented ST-segment elevation during recovery from exercise predicts cardiac events in patients with Brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 56(19): p. 1576-1584.
 76. Sarkozy A, Chierchia G, Paparella G, Boussy T, De Asmundis C, Roos M, et al. Inferior and lateral electrocardiographic repolarization abnormalities in Brugada syndrome. *Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology*. 2009; 2(2): p. 154-161.
 77. Kawata H, Morita H, Yamada Y, Noda T, Satomi K, Aiba T, et al. Prognostic significance of early repolarization in inferolateral leads in Brugada patients with documented ventricular fibrillation: a novel risk factor for Brugada syndrome with ventricular fibrillation. *Heart Rhythm*. 2013; 10(8): p. 1161-1168.
 78. Takagi M, Aonuma K, Sekiguchi Y, Yokoyama Y, Aihara N, Hiraoka M; Japan

- Idiopathic Ventricular Fibrillation Study (J-IVFS) Investigators. The prognostic value of early repolarization (J wave) and ST-segment morphology after J wave in Brugada syndrome: multicenter study in Japan. *Heart Rhythm*. 2013; 10(4): p. 533-539.
79. Nademanee K, Veerakul G, Chandanamattha P, Chaothawee L, Ariyachaipanich A, Jirasirojanakorn K, et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior rightventricular outflow tract epicardium. *Circulation*. 2011; 123(12): p. 1270-1279.
80. Brugada J, Pappone C, Berruezo A, Vicedomini G, Manguso F, Ciconte G, et al. Brugada syndrome phenotype elimination by epicardial substrate ablation. *Circulation, Arrhythmia and Electrophysiology*. 2015; 8(6): p. 1373-1381.
81. Cortez-Dias N, Plácido R, Marta L, Bernardes A, Sobral S, Carpinteiro L, et al. Ablação epicárdica para prevenção da fibrilhação em doente com síndrome de Brugada. *Portuguese Journal of Cardiology*. 2014; 33(5): p. 305.